



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

|  |           |  |
|--|-----------|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :<br><b>A61L 25/00</b>   | <b>A1</b> | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/49906</b><br><br>(43) Internationales<br>Veröffentlichungsdatum: 7. Oktober 1999 (07.10.99)  |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/01738</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 17. März 1999 (17.03.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:<br/>198 13 614.5      27. März 1998 (27.03.98)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und<br/>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WENZ, Robert [DE/DE]; Frankfurter Strasse 11, D-61206 Wöllstadt (DE). DRIESSENS, Ferdinand, Clemens, Maria [NL/NL]; Pr. Beatrixlaan 3, NL-6109 AH Ohe en Laak (NL).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Postfach, D-64271 Darmstadt (DE).</p> |           | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, HU, IN, JP, KR, MX, PL, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht<br/>Mit internationalem Recherchenbericht.</p> |

(54) Title: BIOLOGICALLY DEGRADABLE CEMENT EXHIBITING IMPROVED PROPERTIES

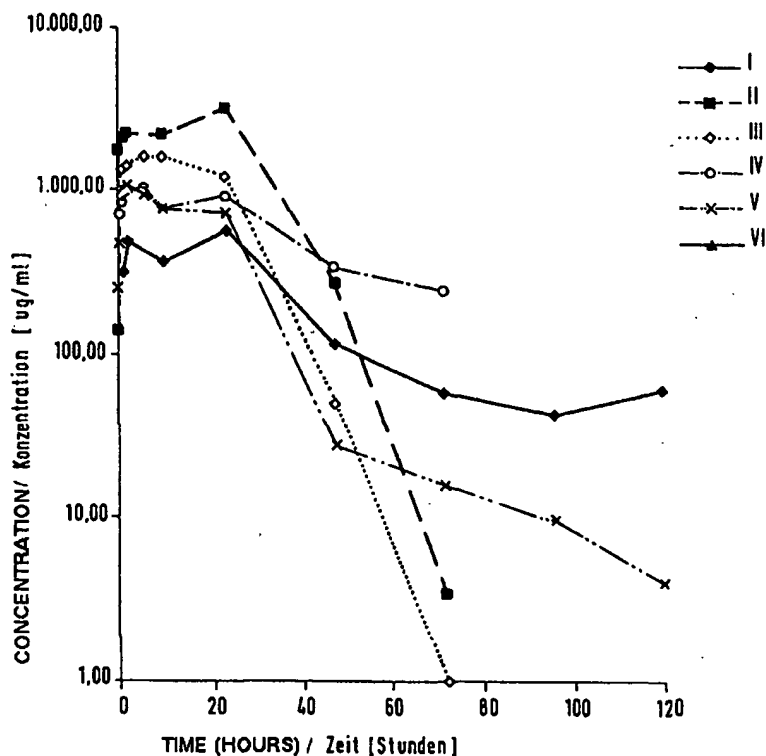
(54) Bezeichnung: BIO-ZEMENTE MIT VERBESSERTEN EIGENSCHAFTEN

(57) Abstract

The invention relates to biologically degradable calcium phosphate cement, especially mixtures of powders which contain calcium phosphate and which are of a different stoichiometric composition, exhibiting improved properties. The inventive mixtures all contain tricalcium phosphate (TCP) and one or more other compounds which contain phosphate and which are of a different composition, whereby the TCP portion is available in a well-defined range of particle sizes.

(57) Zusammenfassung

Der Erfindung betrifft biologisch abbaubare Calciumphosphat-Zemente, insbesondere Mischungen aus calciumphosphathaltigen Pulvern unterschiedlicher stöchiometrischer Zusammensetzung mit verbesserten Eigenschaften. Die erfindungsgemässen Mischungen enthalten alle Tricalciumphosphat (TCP) und eine oder mehrere andere phosphathaltige anorganische Verbindungen in unterschiedlicher Zusammensetzung, wobei der TCP-Anteil in einem wohl definierten Partikelgrössenbereich vorliegt.



# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                              |    |                                   |    |   |    |                                |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien                     | ES | Spanien                           | LS | Lesotho   | SI | Slowenien                      |
| AM | Armenien                     | FI | Finnland                          | LT | Litauen   | SK | Slowakei                       |
| AT | Österreich                   | FR | Frankreich                        | LU | Luxemburg                                       | SN | Senegal                        |
| AU | Australien                   | GA | Gabun                             | LV | Lettland  | SZ | Swasiland                      |
| AZ | Aserbaidshan                 | GB | Vereinigtes Königreich            | MC | Monaco  | TD | Tschad                         |
| BA | Bosnien-Herzegowina          | GE | Georgien                          | MD | Republik Moldau                                 | TG | Togo                           |
| BB | Barbados                     | GH | Ghana                             | MG | Madagaskar                                      | TJ | Tadschikistan                  |
| BE | Belgien                      | GN | Guinea                            | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan                   |
| BF | Burkina Faso                 | GR | Griechenland                      | ML | Mali  | TR | Türkei                         |
| BG | Bulgarien                    | HU | Ungarn                            | MN | Mongolei  | TT | Trinidad und Tobago            |
| BJ | Benin                        | IE | Irland                            | MR | Mauretanien                                     | UA | Ukraine                        |
| BR | Brasilien                    | IL | Israel                            | MW | Malawi  | UG | Uganda                         |
| BY | Belarus                      | IS | Island                            | MX | Mexiko  | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada                       | IT | Italien                           | NE | Niger   | UZ | Usbekistan                     |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan                             | NL | Niederlande                                     | VN | Vietnam                        |
| CG | Kongo                        | KE | Kenia                             | NO | Norwegen  | YU | Jugoslawien                    |
| CH | Schweiz                      | KG | Kirgisistan                       | NZ | Neuseeland                                      | ZW | Zimbabwe                       |
| CI | Côte d'Ivoire                | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen   |    |                                |
| CM | Kamerun                      | KR | Republik Korea                    | PT | Portugal  |    |                                |
| CN | China                        | KZ | Kasachstan                        | RO | Rumänien  |    |                                |
| CU | Kuba                         | LC | St. Lucia                         | RU | Russische Föderation                            |    |                                |
| CZ | Tschechische Republik        | LI | Liechtenstein                     | SD | Sudan   |    |                                |
| DE | Deutschland                  | LK | Sri Lanka                         | SE | Schweden  |    |                                |
| DK | Dänemark                     | LR | Liberia                           | SG | Singapur  |    |                                |
| EE | Estland                      |    |                                   |    |   |    |                                |

### **Bio-Zemente mit verbesserten Eigenschaften**

Die Erfindung betrifft biologisch abbaubare Calciumphosphat-Zemente, insbesondere Mischungen aus calciumphosphathaltigen Pulvern unterschiedlicher stöchiometrischer Zusammensetzung mit verbesserten Eigenschaften. Die erfindungsgemäßen Mischungen enthalten alle Tricalciumphosphat (TCP) und eine oder mehrere andere phosphathaltige anorganische Verbindungen in unterschiedlicher Zusammensetzung, wobei der TCP-Anteil in einem wohl definierten Partikelgrößenbereich vorliegt.

Natürlich vorkommendes Knochenmaterial besteht aus Calciumphosphat von Hydroxylapatit-Struktur. Die Zusammensetzung von Knochenmineralien entspricht dabei allerdings nicht der idealen stöchiometrischen Zusammensetzung von kristallinem Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), sondern weist in der Regel eine nicht-stöchiometrische Zusammensetzung auf, die durch den Einbau von anderen Anionen wie Carbonat oder Hydrogenphosphat anstelle von Orthophosphat aber auch von anderen Kationen wie Natrium, Kalium oder Magnesium anstelle von Calcium verursacht wird.

Biologisch abbaubare Calcium-Phosphat-Zemente (CaP) stoßen auf ein immer größeres Interesse in der Traumatologie und der Orthopädie wegen der begrenzten Verfügbarkeit an autogenem Knochen und der Problematik der Bioburden mit allogenen Knochen. Ein Nachteil vieler verfügbaren auf Calcium und Phosphor basierenden synthetischen Knochenersatzstoffe wird im wesentlichen darin gesehen, daß diese nicht abbaubar sind.

Seit einigen Jahren ist man in der Lage, synthetisches Knochenmaterial auf Basis von Hydroxylapatit-ähnlichen Calciumphosphatverbindungen herzustellen, das aufgrund seiner qualitativen und strukturellen Ähnlichkeit dem natürlichen Knochen sehr nahe kommt. Damit können die bekannten Nachteile vermieden werden, die durch die Beschaffung von natürlichem autogenen oder heterogenen Knochen entstehen können. Ferner haben diese Materialien den Vorteil, daß sie mechanischen Belastungen prak-

tisch genau so gut widerstehen wie der natürliche Knochen, was ihren Einsatz bei größeren Knochendefekten oder -frakturen nahelegt.

Die Hauptkomponenten dieser Materialien sind beispielsweise Tricalcium-phosphat (TCP), Dicalciumphosphat (DCP) und Tetracalciumphosphat (TTCP), welche in Anwesenheit von Wasser zu Hydroxylapatit reagieren, dem Endprodukt der Zementbildungs-Reaktion. Da derartig gebildetes Hydroxylapatit in wäßriger Umgebung entstanden ist, ähnelt es den biologischen Apatiten weit mehr als dem Hydroxylapatit, welches bei hohen Temperaturen erzeugt wird. Daher sind derartige Zemente osteotransduktiv und somit sehr gut zur Reparatur und Rekonstruktion von Knochen geeignet. Sie werden schnell in Knochenstrukturen integriert und danach durch die zelluläre Aktivität der Osteoblasten zu neuem Knochengewebe umgewandelt.

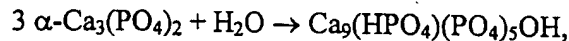
Im wesentlichen können je nach Bedingung in dem System  $\text{Ca}(\text{OH})_2 - \text{H}_3\text{PO}_4 - \text{H}_2\text{O}$  die folgenden Feststoffe auftreten:

|  |                          |
|--|--------------------------|
| $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$          | (MCPM)                   |
| $\text{CaHPO}_4$ ,   | (DCP)                    |
| $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$                             | (DCPD)                   |
| $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ | (OCP)                    |
| $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$                    | (CDA)                    |
| $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ,                         | (PHA)                    |
| $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$                  | (ACP)                    |
| $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$   | ( $\alpha, \beta$ - TCP) |

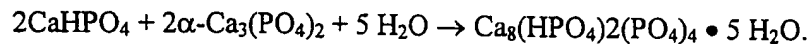
Derartige Zemente sind beispielsweise bekannt aus der US 4,518,430, der US 4,612,053, der US 4,678,355, der US 4,880,610, der US 5,053,212, der US 5,152,836, der US 5,605,713, der EP 0416 761, der EP 0 543 765, der EP 0664 133 oder der WO 96/36562.

Aus dem Stand der Technik ist ferner ein Zement bekannt, bestehend aus  $\alpha$ -TCP und  $\beta$ -TCP und einer geringen, als Kristallisationskeim dienende, Menge präzipitierten

Hydroxylapatit (PHA), dessen Abbindeverhalten untersucht worden ist (Jansen et. al., J Mat Sc: Mat Med 6 (1995) 653-657). Als allgemeine Reaktionsformel für die Umsetzung von  $\alpha$ -TCP mit Wasser gilt:



5 für die Umsetzung mit Dicalciumphosphat (DCP):



10 Die Aushärtung des zunächst pastösen Gemisches geschieht durch die Verzahnung der beim Abbindevorgang präzipitierenden Kristalle des Calcium-defizienten-Hydroxylapatits.

15 Die Eigenschaften der bekannten Hydroxylapatite bzw. Calciumphosphat-Zemente, insbesondere ihre physiologische Akzeptanz, die geforderte Bioresorbierbarkeit und Fähigkeit durch neu generiertes natürliches Knochengewebe, bzw. Stimulation des Wachstums desselben ersetzt zu werden, sowie einige ihrer physikalischen Eigenschaften, wie z. B. Kompressionsfestigkeit und Aushärtezeiten, hängen von dem mehr oder weniger stark ausgeprägten Kristallisationsgrad, der Partikelgröße sowie der Porosität ab, die bei der Herstellung erzielt werden können.

20 So wurden beispielsweise durch Zusatz von  $\text{CaHPO}_4$ , bzw.  $\text{CaCO}_3$ , bzw.  $\text{CaHPO}_4$  zusammen mit  $\text{CaCO}_3$  zu einer Mischung aus  $\alpha$ -TCP und  $\beta$ -TCP unterschiedliche Biozemente erhalten (Khairoun et. al., Biomaterials, 10 (1997) 1535-1539). Die nach dem Aushärten erhaltene Kompressionsfestigkeit bestimmter Zusammensetzungen lag im Bereich von 30 MPa und damit im Bereich des trabekulären humanen Knochens  
25 (Driessens et. al., Bioceramics 10 (1997) 279-282), das Erreichen dieser hohen Kompressionsfestigkeitswerte dauerte jedoch trotz Einsatzes üblicher Aushärtungsbeschleuniger 15 bis 30 Stunden, was jedoch für die Anwendung in der Traumatologie und Orthopädie zum Zweck einer frühen Stabilität und Lastaufnahme zu lange dauert.  
30 In diesen Fällen war das  $\alpha,\beta$ -TCP Gemisch derart vermahlen, daß etwa 60% bis 70% des Pulvers eine Partikelgröße unter 8  $\mu\text{m}$  hatte, und der Rest der Partikel eine Größe unter etwa 35  $\mu\text{m}$  besaß.

Somit besteht nach wie vor ein Interesse, Knochenzemente zu entwickeln, welche entsprechend den unterschiedlichen Anforderungen verschiedenartigste Eigenschaften aufweisen. Die vorliegende Erfindung stellt solche Zemente mit besonderen Eigenschaften zur Verfügung. Die der Erfindung zugrundeliegende Fragestellung war im  
5 speziellen, ob durch Variation der Mahlung, bzw. der Partikelgröße eines TCP-Gemisches zusammen mit Zumischungen anderer anorganischer Phosphatverbindungen neue Zemente mit verbesserten Eigenschaften erhalten werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine Mischung von Pulvern, die zur  
10 Herstellung von resorbierbaren Calciumphosphat-Zementen geeignet ist und neben Tricalciumphosphat (TCP) mindestens eine weitere andere phosphathaltige anorganische Verbindung enthält, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die TCP-Teilchen folgende Partikelgrößenverteilung aufweisen:

30 - 90% : 0,1 - 40  $\mu\text{m}$  und  
15 10 - 70% : 40 - 300  $\mu\text{m}$ .

Als erfindungswesentlich ist es anzusehen, daß ein bestimmter Anteil von Feinpartikeln (ca. 1 - 40  $\mu\text{m}$ ) und Feinstpartikeln (0,1 - 1  $\mu\text{m}$ ) neben einen bestimmten Anteil von Grobpartikeln (40 - 300  $\mu\text{m}$ ) vorliegen muß.

20 Die erfindungsgemäßen Mischungen müssen immer TCP enthalten. TCP tritt hauptsächlich in zwei unterschiedlichen Kristallmodifikationen  $\alpha$  und  $\beta$  auf. Erfindungsgemäß enthalten die Mischungen  $\alpha$ -TCP, wobei bis zu 60 %  $\beta$ -TCP beigemischt sein können. Gegenstand der Erfindung ist somit eine Mischung, in welcher TCP zu 40 bis  
25 100% in der  $\alpha$ -Form ( $\alpha$ -TCP) und zu 0 bis 60% in der  $\beta$ -Form vorliegt ( $\beta$ -TCP). Wenn im vorausgegangenen oder im folgenden von TCP gesprochen wird, wird definitionsgemäß immer diese Mischung aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -TCP verstanden.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere solche Mischungen, bei denen 30 bis  
30 70% der TCP-Partikel eine Partikelgröße zwischen von 0,1 bis 7  $\mu\text{m}$  aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind ferner auch solche Mischungen, bei denen 10 bis 60 % der TCP-Partikel eine Partikelgröße zwischen von 40 bis 100  $\mu\text{m}$  aufweisen.

Besonders bevorzugt sind entsprechende Mischungen, die folgende Partikelgrößenverteilung der TCP-Partikel aufweisen:

- 30 - 50 %: 1 - 7  $\mu\text{m}$   
 20 - 40 %: 7 - 40  $\mu\text{m}$  und  
 5 10 - 50 %: 40 - 100  $\mu\text{m}$ .

Es wurde gefunden, daß nicht alleine die Teilchengröße der TCP-Partikel, bzw. ihre Teilchengrößenverteilung einen vorteilhaften Einfluß ausüben, sondern daß auch die Größe und Eigenschaft der restlichen phosphathaltigen Verbindungen in der Mischung eine Rolle spielt. Mindestens 50 % dieser Nicht-TCP-Partikel sollen erfindungsgemäß eine Größe zwischen 10 und 100  $\mu\text{m}$  aufweisen. Allgemein dürfen auch diese Teilchen nicht zu fein aber auch nicht zu grob vermahlen sein. Der Anteil dieser Nicht-TCP-Verbindungen an den erfindungsgemäßen Mischungen beträgt 1 - 85 %, vorzugsweise 5 bis 60 %.

15 Geeignete Verbindungen, die zu TCP hinzugemischt werden können, sind generell alle anorganischen Verbindungen die Calcium und Phosphat enthalten. Besonders geeignete Verbindungen sind in der EP 543 765 offenbart. Bevorzugt werden die Verbindungen, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt werden:

20  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  
 $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , carbonat-haltigem Apatit,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ,  
 $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{CaNaPO}_4$ ,  $\text{Ca}_{11}\text{Na}(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{CaKPO}_4$ ,  $\text{Ca}_2\text{PO}_4\text{Cl}$ ,  
 $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$ ,  $\text{ZnHPO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$ ,

25 insbesondere aus der Gruppe:

$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ,  $\text{CaHPO}_4$  und  $\text{CaCO}_3$ .

Zusammenfassend sind die Mischungen mit der folgenden Zusammensetzung besonders geeignet:

- (i) TCP: 90-99 %;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1-10 %;  
 30 (ii) TCP: 90-99 %  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ : 1-10 %;  
 (iii) TCP: 70-99%  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1-10 %;  $\text{CaCO}_3$ : 10-20 %;

- (iv) TCP: 70-99 %  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ : 1-10 %,  $\text{CaCO}_3$ : 10-20 %;
- (v) TCP: 40-99 %  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1-10 %;  $\text{CaHPO}_4$ : 1-50 %;
- (vi) TCP: 40-99 %  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ : 1-10 %,  $\text{CaHPO}_4$ : 1-50 %;
- 5 (vi) TCP: 20-99 %  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1-10 %;  $\text{CaHPO}_4$ : 1-50 %,  $\text{CaCO}_3$ : 1-20 %;
- (vii) TCP: 20-99 %  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ : 1-10 %,  $\text{CaHPO}_4$ : 1-50  
10  $\text{CaCO}_3$ : 1-20 %.

10 Die Mischungen gemäß der vorliegenden Erfindung können, falls gewünscht, auch bekannte Aushärtungsbeschleuniger enthalten. Bevorzugt ist hierbei Dinatriumhydrogenphosphat.

15 Ferner wurde gefunden, daß die TCP-haltigen Biozemente der vorliegenden Erfindung besonders vorteilhaft sind, wenn der Gehalt an Magnesium in den Ausgangsstoffen nicht über etwa 0,13% und der Gehalt an Natrium nicht über etwa 0,2% liegt.

20 Die Implantation von Biomaterialien in den menschlichen oder tierischen Körper beinhaltet immer das Risiko der Besiedlung dieser unbelebten Materialien mit Keimen, weil diese Materialien zunächst keine Gefäßversorgung haben und damit vom Immunsystem nicht geschützt werden können. Deshalb ist es wünschenswert, den Biomaterialien zu ihrem eigenen temporären Schutz vor Keimbesiedlung Antibiotika z. B. aus der Aminoglycosidreihe wie Gentamicin, oder Cefazolin, Clindamycin-palmitat, insbesondere Clindamycin-phosphat oder Desinfektionsmittel zuzusetzen um eine Keim-

25 besiedlung während der Implantation zu vermeiden. Daraus resultiert die nächste Aufgabenstellung, zu demonstrieren, daß Antibiotika/Desinfektiva in die Zemente nicht nur eingemischt, sondern daraus auch eluiert werden. Ferner sollen durch das Einmischen von Antibiotika/Desinfektiva die mechanischen Eigenschaften wie auch die Verarbeitungseigenschaften der Zemente, beispielsweise im Hinblick auf die Aushär-

30 tezeiten, entsprechend der beabsichtigten Anwendung, nicht nachteilig beeinflusst werden. Als Desinfektiva sind Acridine, insbesondere Biguanide wie Chlorhexidin und hier wiederum insbesondere Polyhexanidum (Lavasept®), geeignet. Ferner kann



durch die Einmischung und progrediente Freisetzung von Antibiotika und/oder Desinfektionsmitteln aus resorbierbaren Calcium-Phosphat-Zementen, dieses Biomaterial, nach chirurgischem Debridement, in infektionsgefährdete Gebiete implantiert werden. Desweiteren wird die Behandlung der Osteomyelitis die durch chronische Infektion und Knochennekrose gekennzeichnet ist, erleichtert weil die Osteomyelitis möglicherweise durch eine einseitige Operation saniert werden kann.

Ferner ist es wünschenswert in resorbierbare Biozemente weitere pharmazeutische Wirkstoffe beizumischen, welche die verschiedensten Wirkungen besitzen, z.B. die zelluläre Aktivität des den Zement umgebenden Knochens erhöhen, im Sinne einer gesteigerten Resorption des Zementes und Ersatz dessen durch körpereigenen Knochen bzw. Bildung eines Komposites aus körpereigenem Knochen und nicht resorbierten Anteilen des Zementes oder Wirkstoffe im Sinne von Chemotherapeutika, welche die Auslockerung einer stabilisierenden Zementplombe nach Tumorresektion durch in der Nähe verbliebene Tumorzellen verhindern.

Beispiele solcher geeigneten pharmazeutischen Wirkstoffe sind Wachstumsfaktoren, wie FGF (Fibroblast Growth Factor), BMP (Bone Morphogenetic Protein) oder TGF- $\beta$  (Tissue Growth Factor) oder andere Wirkstoffe wie Prostaglandine oder Stoffe, die den Prostaglandinstoffwechsel beeinflussen, Wirkstoffe, die mit dem Stoffwechsel der Schilddrüsen oder Nebenschilddrüsen interagieren oder auch Chemotherapeutika, wie z.B. Metothrexat.

Es hat sich nun gezeigt, daß die Beimischung solcher Substanzen zu entsprechenden ausgehärteten Biozementen führt, die aufgrund ihrer Struktur in der Lage sind, diese Wirkstoffe innerhalb von einigen oder mehreren Tagen nach der Implantierung in die Umgebung abzugeben.

Gegenstand der Erfindung sind somit auch Mischungen, die zusätzlich einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe oder ein oder mehrere Desinfektionsmittel enthalten.

Zum Implantieren oder Injizieren müssen die erfindungsgemäßen Mischungen mit einer wäßrigen Flüssigkeit vermischt werden, damit es entsprechend der anfangs genannten Reaktionsgleichung zur Abbindung bzw. Bildung von Apatitstrukturen oder apatitähnlicher Massen kommt. Dadurch werden nach der Anmischung der Pulvergemische mit den wäßrigen Flüssigkeiten vorteilhafte Eigenschaften erhalten. Diese Eigenschaften sind dadurch charakterisiert, daß die nach der Anmischung von fester und flüssiger Phase erhaltene Paste in temperaturabhängiger Weise bestimmte Verarbeitungsmöglichkeiten wie Modellierung und Injizierbarkeit in bestimmten Zeitintervallen ermöglicht. Als wäßrige Flüssigkeiten kommen z. B. physiologische Kochsalzlösung, Körperflüssigkeiten, wie Blut oder Serum, oder wäßrige Puffer in Frage. Prinzipiell können die Zusatzstoffe, wie pharmakologische Wirkstoffe oder Aushärtungsbeschleuniger nicht nur dem TCP-Pulver beigemischt werden, sondern können auch in wäßriger Lösung dem anzurührenden Biozement zugesetzt werden. Dieser liegt danach als sämige Suspension oder Paste vor und kann leicht in die vorgesehenen Orte oder defekten Knochenstrukturen eingebracht werden.

Somit ist auch Gegenstand der Erfindung eine entsprechende Mischung in Form einer wäßrigen Lösung, Paste oder Suspension sowie ihre Verwendung zur Herstellung von biologisch abbaubaren implantierbaren synthetischen Knochenmaterialien.

Die erfindungsgemäßen angerührten und abbindenden Mischungen zeichnen sich insbesondere durch eine angestrebte Kompressionfestigkeit von 30 MPa und mehr aus, die je nach Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Mischung bereits nach sehr kurzen Aushärtungszeiten zwischen zwei und zehn, vorzugsweise zwischen drei und sechs Stunden erreicht wird, während im Stande Technik bei Mischungen mit leicht veränderter Zusammensetzung Aushärtungszeiten von 15 bis 30 Stunden die Regel sind und die Festigkeit nur wenig über 30 MPa hinausgeht. Innerhalb dieser längeren Aushärtungszeiten können bei den erfindungsgemäßen Mischungen sogar Kompressionsfestigkeiten von 40 bis 50 MPa erreicht werden.

Im folgenden sind die Abbildungen kurz erläutert.

Fig. 1: Antibiotika-Elution aus Biozement D

Ansätze:

- I. 1g Zement+ 0,7ml Refobacin 120; davon 0,7g/20mlPuffer (=20mg)
- 5 II. 1ml Med. 5-Agar + 0,7ml Refobacin 120/20mlPuffer
- III. 1g Zement+ 0,7ml Cefazolin 60mg/ml, davon 1,04g/20ml Puffer (=25,7mg)
- IV. 1g Zement+ 0,7ml Netilmycin 60mg/ml, 1,15g/20ml Puffer (=28.4mg)
- V. 1g Zement+ 0,7ml Clind.-phosph. 60mg/ml, 0,99g/20ml Puffer (=24,5mg)

Elution in 1/15M Phosphat-Puffer, pH 7,4, 37oC

- 10 Die Absätze I bis V entsprechen den identisch bezeichneten Kurven in der Abbildung.

Fig 2: Gentamicinfreisetzung aus H-,B-,F-,D-Zement

Freisetzung in µg

| Mischung        | 1                                | 2                                | 3                                | 4                                |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Zement          | H                                | B                                | F                                | D                                |
| Puffer          | 20                               | 20                               | 20                               | 20                               |
| Gentamicin in % | 4,2                              | 4,2                              | 4,2                              | 4,2                              |
| Zusatz          | Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> |
|                 |                                  |                                  | 4                                |                                  |
| Tag 1           | 249,13                           | 308,28                           | 238,91                           | 302,06                           |
| Tag 2           | 18,93                            | 21,35                            | 29,55                            | 22,16                            |
| Tag 3           | 7,05                             | 8,96                             | 12,30                            | 14,02                            |
| Tag 4           | 6,63                             | 7,20                             | 9,05                             | 12,64                            |
| Tag 5           | 3,91                             | 4,14                             | 6,44                             | 9,44                             |
| Tag 6           | 4,05                             | 4,07                             | 5,15                             | 7,95                             |
| Tag 7           | 2,53                             | 3,57                             | 5,13                             | 6,71                             |
| Tag 8           | 1,83                             | 2,96                             | 2,55                             | 3,74                             |
| Tag 9           | 1,39                             | 3,75                             | 2,96                             | 4,55                             |
| Tag 10          | 1,86                             | 3,20                             | 2,75                             | 3,99                             |
| Summe           | 290,37                           | 367,47                           | 314,78                           | 387,27                           |

- 30 Die Nummern der Mischungen entsprechen den identisch bezeichneten Kurven.

**Beispiel 1:**

$\alpha$ -TCP wurde hergestellt durch einen Brennvorgang bei 1350°C über 4 Stunden und anschließendem Abkühlen bei Raumluft, einer 2:1 molaren Mischung aus  $\text{CaHPO}_4$  und  $\text{CaCO}_3$ . Das erhaltene Reaktionsprodukt enthielt weniger als 10%  $\beta$ -TCP.

- 5 Das  $\alpha$ -TCP wurde so gemahlen, gesiebt und gemischt, daß etwa 50% eine Partikelgröße zwischen 0,1 und 7  $\mu\text{m}$  hatte, etwa 25% zwischen 7 und 25  $\mu\text{m}$  und weitere 25% zwischen 25 und 80  $\mu\text{m}$ . Das OCP wurde nach der Methode von LeGeros (Calzif. Tiss. Int. 37 (1985) 194-197) hergestellt.

- 10 Die Eigenschaften folgender Zementmischungen werden beispielhaft demonstriert:  
Dabei bedeuten im folgenden:

**Biozement H:** Mischung aus  $\alpha$ -TCP und PHA

**Biozement F:** Mischung aus  $\alpha$ -TCP, DCP und PHA

**Biozement D:** Mischung aus  $\alpha$ -TCP, DCP,  $\text{CaCO}_3$  und PHA

- 15 **Biozement H-OCP:** Mischung aus  $\alpha$ -TCP und OCP

**Biozement F-OCP:** Mischung aus  $\alpha$ -TCP, DCP und OCP

**Biozement D-OCP:** Mischung aus  $\alpha$ -TCP, DCP,  $\text{CaCO}_3$  und OCP

|    | <b>Biozement</b>               | <b><math>\alpha</math>-TCP</b> | <b>DCP</b> | <b><math>\text{CaCO}_3</math></b> | <b>PHA</b> | <b>OCP</b> |
|----|--------------------------------|--------------------------------|------------|-----------------------------------|------------|------------|
| 20 | <b><math>\alpha</math>-TCP</b> | 20                             | -          | -                                 | -          | -          |
|    | <b>H</b>                       | 20                             | -          | -                                 | 0,40       | -          |
|    | <b>H-OCP</b>                   | 20                             | -          | -                                 | -          | 1,00       |
|    | <b>F</b>                       | 14                             | 6,0        | -                                 | 0,40       | -          |
|    | <b>F-OCP</b>                   | 14                             | 6,0        | -                                 | -          | 1,00       |
|    | <b>D</b>                       | 14                             | 6,0        | 2,0                               | 0,40       | -          |
| 25 | <b>D-OCP</b>                   | 14                             | 6,0        | 2,0                               | -          | 1,00       |

Die Zahlenangaben der Mischungsverhältnisse sind in Gramm. Die zum Anmischen der Pulver benutzte Flüssigkeit ist eine 4% Lösung von  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  in Wasser. Das Flüssigkeits- / Pulververhältnis beträgt 0,30 ml/g Pulver.

Die beginnende (initiale) Aushärtung ( $t_i$ ) und die Zeit bis zur Erreichung der Endhärte ( $t_f$ ) wurden bei Raumtemperatur ( $20 \pm 1^\circ\text{C}$ ) und bei  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  nach ASTM-Norm mittels Gilmoore-Nadeln bestimmt.

Die Bestimmung der Kompressionsfestigkeit erfolgte mit einer Materialprüfmaschine Lloyd Typ LR50K nach 1, 2, 4, 18 und 65 Stunden Immersion in Ringer-Lösung.  
Mittels Röntgendiffraktometrie wurde das Reaktionsprodukt bestimmt.

Für die Herstellung der Biozemente F, F-OCP, D und D-OCP, deren gemeinsames Merkmal in der Zumischung von DCP liegt, ist insbesondere solches DCP bevorzugt, dessen Ca/P-Verhältnis  $> 1,45$  ist.

### **Beispiel 2:**

In die erhaltenen Zemente wurden Antibiotika/Desinfektiva in flüssiger Zubereitung sowie als Feststoff eingemischt und das Freisetzungsverhalten bestimmt. Als Elutionslösung wurde ein Phosphatpuffer nach Sörensen, pH 7,4 bei  $37^\circ\text{C}$  verwendet.

Mischungen aus Zementen mit Antibiotika/Desinfektiva wurden auf Ihre Aushärteeigenschaften in Anlehnung an ASTM-Normen bestimmt.

Die Röntgendiffraktometrie ergab, daß  $\text{CaHPO}_4$  in den Zementen F-OCP und D-OCP nicht mit reagierte und trotz Zugabe von OCP als Kristallisationskeim sich ein Calcium-defizienter-Hydroxylapatit bildete.

Abbindezeiten (min.) als  $t_i$  und  $t_f$  bei  $20^\circ\text{C}$  und  $37^\circ\text{C}$ . (Standardabweichung)

| <b>Biozement</b> | <b><math>t_i</math> (<math>20^\circ\text{C}</math>)</b> | <b><math>t_i</math> (<math>37^\circ\text{C}</math>)</b> | <b><math>t_f</math> (<math>20^\circ\text{C}</math>)</b> | <b><math>t_f</math> (<math>37^\circ\text{C}</math>)</b> |
|------------------|---|---|---|---|
| $\alpha$ -TCP    | 31 (1)  | 4,5 (0,25)  | 51 (1) 7 (0,5)  |   |
| H                | 19 (1)  | 3,25 (0,25)   | 40 (1) 6 (0,5)  |   |
| H-OCP            | 17,5 (1)  | 3,25 (0,25)   | 35 (1) 6 (0,5)  |   |
| F                | 5,75 (0,25)   | 3,25 (0,25)   | 16 (1) 9 (0,5)  |   |
| F-OCP            | 10 (0,5)  | 3,5 (0,25)  | 16,5 (1)  | 4,5 (0,25)  |
| D                | 9,75 (0,5)  | 3,5 (0,25)  | 19 (1) 8,25 (0,5)                                       |   |
| D-OCP            | 11,5 (0,5)  | 3 (0,25)  | 22 (1) 6,5 (0,5)  |   |

Kompressionsfestigkeit nach 1, 2, 4, 18 und 65 Stunden

| Biozement     | 1h    | 2h    | 4h    | 18h   | 65h   |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| $\alpha$ -TCP | 10(1) | 18(1) | 31(2) | -     | 32(3) |
| H             | 11(1) | 20(1) | 38(2) | 40(4) | 41(5) |
| 5 H-OCP       | 13(1) | 18(2) | 37(3) | 40(5) | -     |
| F             | 11(1) | 18(3) | 28(3) | 31(4) | 39(2) |
| F-OCP         | 11(1) | 29(1) | 32(2) | 42(3) | 41(2) |
| D             | 10(2) | 16(1) | 26(2) | 45(5) | 47(2) |
| D-OCP         | 10(1) | 16(2) | 23(1) | 45(3) | 47(6) |

10

Die Ergebnisse zeigen, daß die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabenstellung gelöst ist. Die initiale und finale Aushärtezeit wird durch Zugabe von OCP und von pHA im Vergleich zum  $\alpha$ -TCP (mit 10%  $\beta$ -TCP Anteil) verkürzt. Die Verschiebung der Aushärtekinetik hin zu kürzeren Zeiten ist insbesondere ausgeprägt bei niedriger

15

Temperatur wohingegen bei Körpertemperatur der Effekt nur sehr gering in Erscheinung tritt. Dies ist besonders vorteilhaft für die Verarbeitungseigenschaften des erhaltenen Zementes, weil bei Raumtemperatur eine ausreichend lange Verarbeitungszeit gewährleistet wird, wohingegen die Aushärtung bei Körpertemperatur nicht zu kurz wird und somit der eingebrachte Zement noch modelliert werden kann. Aus den Daten

20

zur Kompressionsfestigkeit der hier beispielhaft demonstrierten Biozemente ist ersichtlich, daß die Endfestigkeit bei den im allgemeinen nach 6 Stunden erreicht wird und daß die Biozemente D bzw. D-OCP Festigkeiten von bis zu 50 MPa erreichen.

Beispiel 3:

25

Auch die nächste, der Erfindung zugrundeliegende, Aufgabenstellung, nämlich die Einmischung und progrediente Freisetzung von Wirkstoffen aus den Zementen, beispielsweise eines Antibiotikums zum Implantatschutz bzw. zur Infektionsbekämpfung, wird im folgenden als gelöst demonstriert.

30

Die Freisetzungskinetiken des beispielhaft ausgewählten Biozement D mit verschiedenen Antibiotika sowie die Freisetzungskinetiken verschiedener Biozemente mit Gentamicin gezeigt werden in den Abbildungen 1 und 2 gezeigt.

Durch die Einmischungen von Antibiotika/Desinfektiva wird die Aushärtekinetik bzw. die Festigkeit nicht nachteilig in Relation zum erwünschten Effekt der Antibiotikafreisetzung beeinflusst. Als Beispiel sind die Ergebnisse der Verwendung von Biozement H, F und D mit Gentamicinsulfat-Pulver bei einem Flüssigkeits-Pulver-Verhältnis von 0,30 unter Verwendung von  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  bzw. Gentamicinsulfat-Lösung als Flüssigkeit bei 37°C gezeigt. Die angegebenen Festigkeitswerte wurden nach 20 Stunden ermittelt. Die Werte  $t_i$  und  $t_f$  sind in Minuten gemessen und beziehen sich auf die Messungen mit der Gilmoore-Nadel. Die Messung der Kohäsionszeit (CT) erfolgte bei Raumtemperatur und ist in Minuten angegeben.

Meßwerte ermittelt unter Verwendung von Gentamicinsulfat-Pulver

120 mg / 5 g Zement

| Biozement | $t_i$           | $t_f$ | CT  | F(MPa) | $t_i$          | $t_f$ | CT  | F(MPa) |
|-----------|-----------------|-------|-----|--------|----------------|-------|-----|--------|
|           | ohne Gentamicin |       |     |        | mit Gentamicin |       |     |        |
| H         | 3,5             | 6     | 6   | 40±4   | 8              | 14    | 1,5 | 37±3   |
| F         | 3,5             | 5     | 3,5 | 31±4   | 7,5            | 9,5   | 1,5 | 39±3   |
| D         | 4               | 5,5   | 1,5 | 45±5   | 5              | 8     | 1,5 | 41±1   |

Meßwerte ermittelt unter Verwendung von Gentamicinsulfat als Lösung (Refobacin 120®)  
ohne Verwendung von  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  und nur mit  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$

| Biozement | $t_i$          | $t_f$ | CT  | F(MPa) | $t_i$                     | $t_f$ | CT  | F(MPa) |
|-----------|----------------|-------|-----|--------|---------------------------|-------|-----|--------|
|           | Refobacin 120® |       |     |        | $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ |       |     |        |
| H         | 7              | 12    | < 2 | 48±4   | 3,5                       | 6     | 6   | 40±4   |
| F         | 3,5            | 5     | 3,5 | 31±4   | 7,5                       | 9,5   | 1,5 | 39±3   |
| D         | 4              | 5,5   | 1,5 | 45±5   | 5                         | 8     | 1,5 | 41±1   |

**Beispiel 4:**

*Herstellung von TCP mit Ausgangsstoffen*

Bei der Herstellung von TCP wird der prozentuale Gehalt an  $\alpha/\beta$ -TCP im wesentlichen durch die prozentualen Gewichtsanteile von Mg und Na in den Ausgangssub-

stanzen beeinflußt aber auch durch das relative Ca/P Verhältnis. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über den Einfluß von Mg und Na auf die Phasenzusammensetzung von TCP:

| 5  | %Mg      | %Na    | % $\beta$ -TCP |
|----|----------|--------|----------------|
|    | 0,11     | 0,12   | 5              |
|    | 0,39     | 0,10   | 70             |
|    | 0,25     | 0,022  | 35             |
| 10 | 0,23     | 0,025  | 25             |
|    | < 0,0005 | 0,0024 | < 5            |
|    | < 0,0005 | 0,0029 | < 5            |
|    | < 0,0005 | 0,0013 | < 5            |
|    | 0,062    | 0,0081 | < 5            |
| 15 | 0,11     | 0,72   | 100            |
|    | 0,0024   | 0,20   | < 5            |
|    | 0,13     | 0,20   | < 5            |

20

25

30



Patentansprüche:

1. Mischung von Pulvern geeignet zur Herstellung von resorbierbaren Calciumphosphat-Zementen, enthaltend Tricalciumphosphat (TCP) und mindestens einer weiteren anderen phosphathaltigen anorganischen Verbindung, dadurch gekennzeichnet, daß die TCP-Teilchen folgende Partikelgrößenverteilung aufweisen:
- 30 - 90% : 0,1 - 40 µm und  
10 - 70% : 40 - 300 µm.
2. Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 30 - 70 % der TCP-Teilchen eine Partikelgröße zwischen 0,1 und 7 µm aufweisen.
3. Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 10 - 60% der TCP-Teilchen eine Partikelgröße zwischen 40 und 100 µm aufweisen.
4. Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die TCP-Teilchen folgende Partikelgrößenverteilung aufweisen :
- 30 - 50 %: 1 - 7 µm  
20 - 40 %: 7 - 40 µm und  
10 - 50 %: 40 - 100 µm.
5. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 50 % der restlichen Teilchen eine Partikelgröße zwischen 10 und 100 µm aufweisen.
6. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß TCP zu 40 bis 100% in der α-Form (α-TCP) und zu 0 bis 60% in der β-Form vorliegt (β-TCP).

7. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der besagten anderen phosphathaltigen Verbindungen 1 bis 85% an der Gesamtmischung beträgt.
- 5 8. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine andere phosphathaltige Verbindungen ausgewählt wurde aus der Gruppe:  
 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  
 $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , carbonat-haltigem Apatit,  $\text{CaCO}_3$ ,  
 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ,  $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{CaNaPO}_4$ ,  $\text{Ca}_{11}\text{Na}(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{CaKPO}_4$ ,  
10  $\text{Ca}_2\text{PO}_4\text{Cl}$ ,  $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$ ,  $\text{ZnHPO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$ .
9. Mischung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine andere phosphathaltige Verbindungen ausgewählt wurde aus der Gruppe:  
15  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ,  $\text{CaHPO}_4$  und  $\text{CaCO}_3$ .
10. Mischung nach Anspruch 9 in einer Gesamtzusammensetzung ausgewählt aus der folgenden Gruppe:
- (i) TCP: 90-99 %;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1-10 %;
- 20 (ii) TCP: 90-99 %  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ : 1-10 %;
- (iii) TCP: 70-99%  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1-10 %;  $\text{CaCO}_3$ : 10-20 %;
- (iv) TCP: 70-99 %  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ : 1-10 %,  $\text{CaCO}_3$ : 10-20 %;
- (v) TCP: 40-99 %  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1-10 %;  $\text{CaHPO}_4$ : 1-50 %;
- (vi) TCP: 40-99 %  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ : 1-10 %,  $\text{CaHPO}_4$ : 1-50 %;
- 25 (vi) TCP: 20-99 %  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1-10 %;  $\text{CaHPO}_4$ : 1-50 %,  $\text{CaCO}_3$ : 1-20 %;
- (vii) TCP: 20-99 %  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ : 1-10 %,  $\text{CaHPO}_4$ : 1-50  $\text{CaCO}_3$ : 1-20 %.

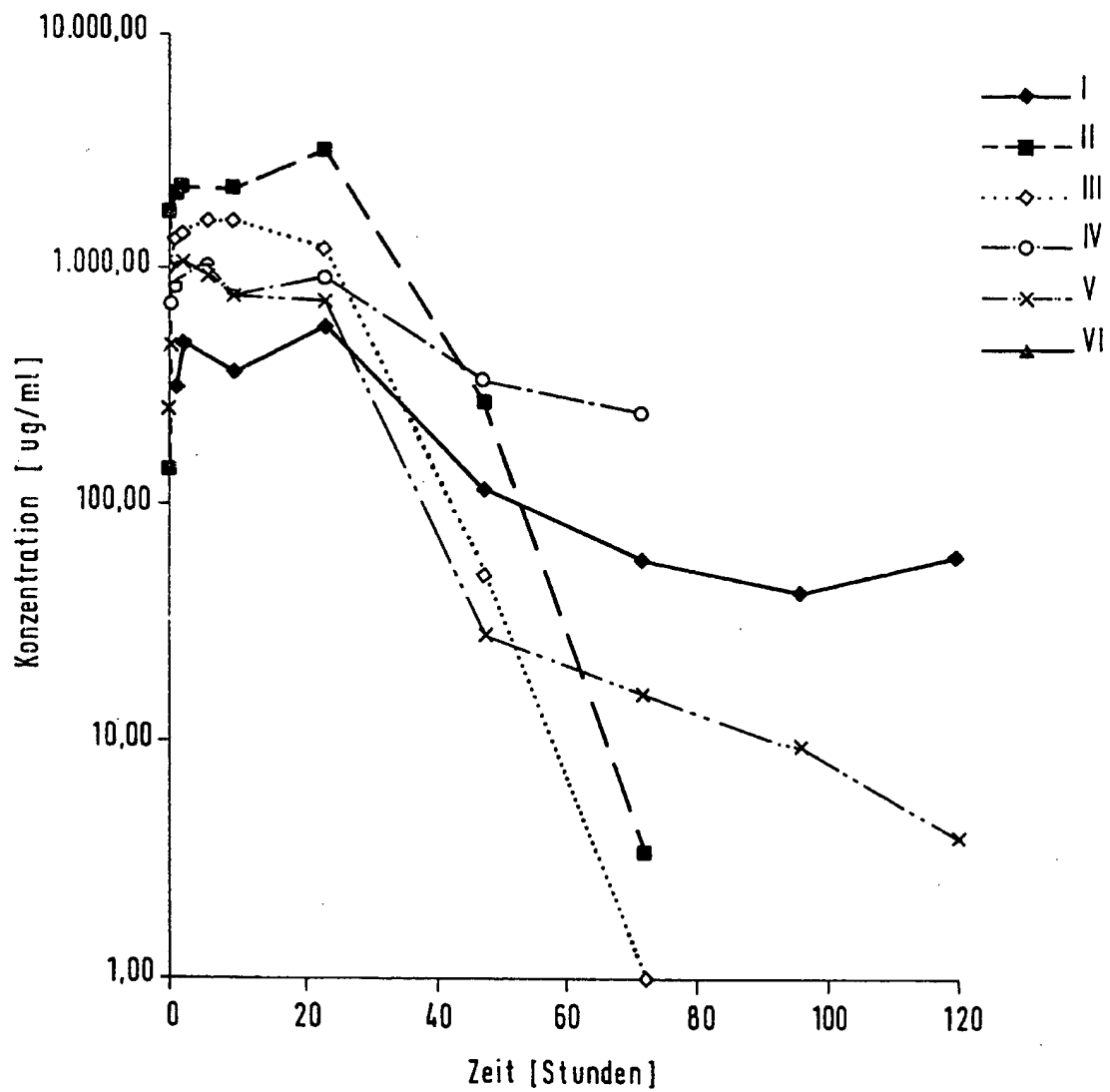
11. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der prozentuale Gehalt an Magnesium bzw. Natrium in den Ausgangskomponenten einen Wert von 0,13 (Mg), bzw. 0,2 (Na) nicht übersteigt.
- 5 12. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen Abbindungsbeschleuniger enthält.
13. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält.
- 10 14. Mischung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Antibiotikum oder eine Desinfektionsmittel enthält.
- 15 15. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer wäßrigen Lösung, Suspension oder Paste vorliegt.
16. Biologisch abbaubares Implantat, hergestellt aus einer ausgehärteten Mischung gemäß des Anspruches 15.
- 20 17. Verwendung einer Mischung nach Anspruch 15 zur Herstellung von biologisch abbaubaren implantierbaren synthetischer Knochenmaterialien.

25

30

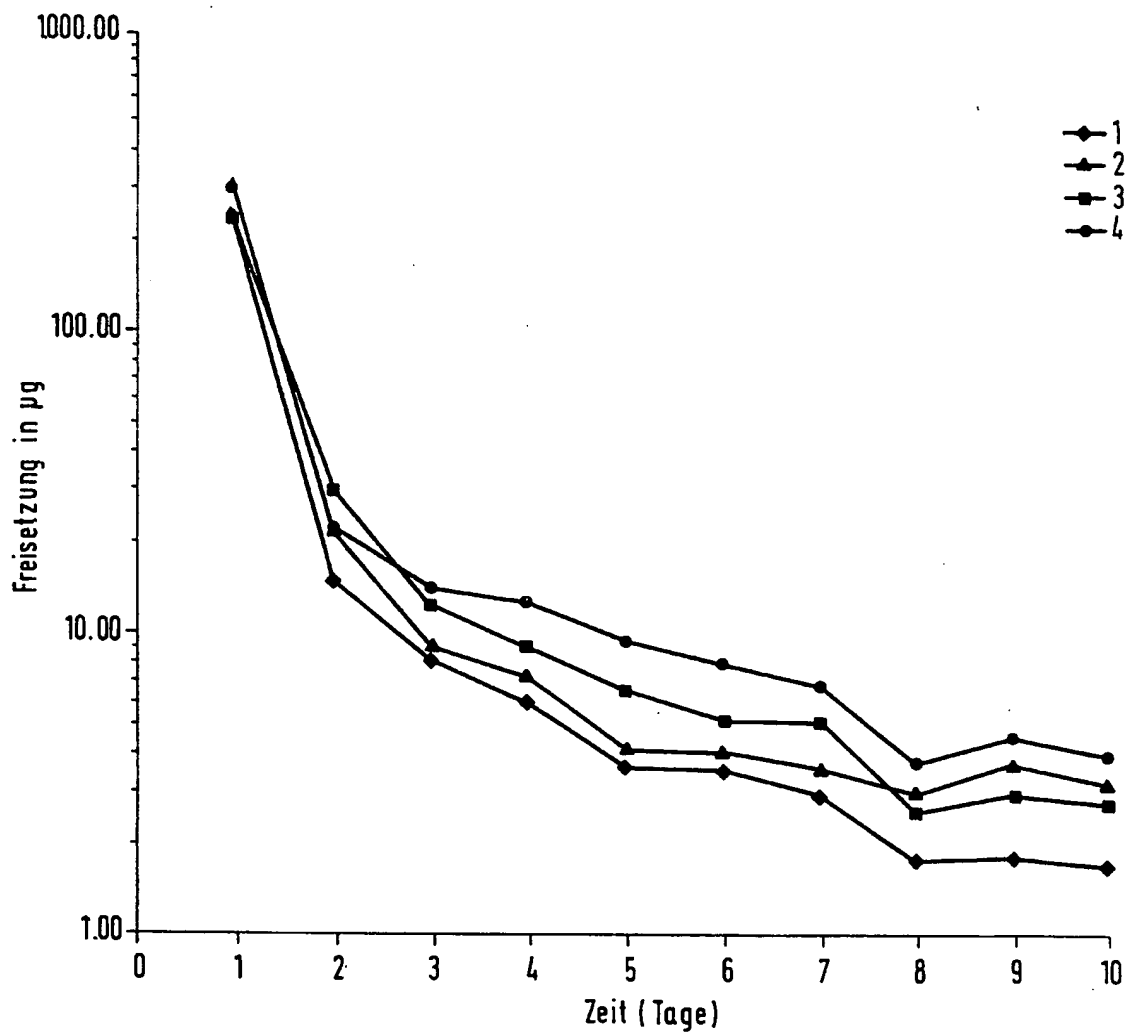
1 / 2

Fig.1



2/2

Fig.2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/01738

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61L25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | US 4 668 295 A (BAJPAI PRAPHULLA K)<br>26 May 1987<br>see column 2, line 22 - line 66<br>see column 4, line 5 - line 10<br>---- | 1,3,6-9,<br>11-17     |
| X          | WO 96 14265 A (NORIAN CORP) 17 May 1996<br><br>see page 5, line 12 - line 32<br>see page 7, line 21 - page 8, line 13<br>-----  | 1,2,6-9,<br>11-17     |
| A          | US 4 869 906 A (DINGELDEIN ELVIRA DR ET AL) 26 September 1989<br>see column 2, line 18 - line 67<br>see claims 1-6<br>-----     | 1,12-15               |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 1999

Date of mailing of the international search report

02/07/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menidjel, R

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/01738

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 4668295 A                              | 26-05-1987          | NONE                       |                     |
| WO 9614265 A                              | 17-05-1996          | US 5569442 A               | 29-10-1996          |
|   |                     | AU 690393 B                | 23-04-1998          |
|   |                     | AU 4140796 A               | 31-05-1996          |
|   |                     | CA 2180022 A               | 17-05-1996          |
|   |                     | CN 1140442 A               | 15-01-1997          |
|   |                     | EP 0749400 A               | 27-12-1996          |
|   |                     | JP 10330106 A              | 15-12-1998          |
|   |                     | JP 2788553 B               | 20-08-1998          |
|   |                     | JP 9506588 T               | 30-06-1997          |
|   |                     | NZ 296726 A                | 24-11-1997          |
|   |                     | NZ 328544 A                | 26-02-1998          |
|   |                     | US 5571493 A               | 05-11-1996          |
|   |                     | US 5683667 A               | 04-11-1997          |
|   |                     | US 5709742 A               | 20-01-1998          |
|   |                     | US 5885540 A               | 23-03-1999          |
| US 4869906 A                              | 26-09-1989          | DE 3613213 A               | 22-10-1987          |
|   |                     | AT 81785 T                 | 15-11-1992          |
|   |                     | AU 603356 B                | 15-11-1990          |
|   |                     | AU 7116887 A               | 22-10-1987          |
|   |                     | CA 1276558 A               | 20-11-1990          |
|   |                     | DE 3782357 A               | 03-12-1992          |
|   |                     | EP 0242672 A               | 28-10-1987          |
|   |                     | ES 2044855 T               | 16-01-1994          |
|   |                     | IE 59765 B                 | 23-03-1994          |
|   |                     | JP 2552483 B               | 13-11-1996          |
|   |                     | JP 62254764 A              | 06-11-1987          |
|   |                     | KR 9503699 B               | 17-04-1995          |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01738

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 A61L25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                       | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X          | US 4 668 295 A (BAJPAI PRAPHULLA K)<br>26. Mai 1987<br>siehe Spalte 2, Zeile 22 - Zeile 66<br>siehe Spalte 4, Zeile 5 - Zeile 10<br>---  | 1,3,6-9,<br>11-17  |
| X          | WO 96 14265 A (NORIAN CORP) 17. Mai 1996<br><br>siehe Seite 5, Zeile 12 - Zeile 32<br>siehe Seite 7, Zeile 21 - Seite 8, Zeile 13<br>--- | 1,2,6-9,<br>11-17  |
| A          | US 4 869 906 A (DINGELDEIN ELVIRA DR ET AL) 26. September 1989<br>siehe Spalte 2, Zeile 18 - Zeile 67<br>siehe Ansprüche 1-6<br>-----    | 1,12-15            |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Juni 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/07/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menidjel, R



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01738

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie |            | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|------------|-------------------------------|
| US 4668295   | A | 26-05-1987                    | KEINE                             |            |                               |
| WO 9614265   | A | 17-05-1996                    | US                                | 5569442 A  | 29-10-1996                    |
|  |   |                               | AU                                | 690393 B   | 23-04-1998                    |
|  |   |                               | AU                                | 4140796 A  | 31-05-1996                    |
|  |   |                               | CA                                | 2180022 A  | 17-05-1996                    |
|  |   |                               | CN                                | 1140442 A  | 15-01-1997                    |
|  |   |                               | EP                                | 0749400 A  | 27-12-1996                    |
|  |   |                               | JP                                | 10330106 A | 15-12-1998                    |
|  |   |                               | JP                                | 2788553 B  | 20-08-1998                    |
|  |   |                               | JP                                | 9506588 T  | 30-06-1997                    |
|  |   |                               | NZ                                | 296726 A   | 24-11-1997                    |
|  |   |                               | NZ                                | 328544 A   | 26-02-1998                    |
|  |   |                               | US                                | 5571493 A  | 05-11-1996                    |
|  |   |                               | US                                | 5683667 A  | 04-11-1997                    |
|  |   |                               | US                                | 5709742 A  | 20-01-1998                    |
|  |   |                               | US                                | 5885540 A  | 23-03-1999                    |
| US 4869906   | A | 26-09-1989                    | DE                                | 3613213 A  | 22-10-1987                    |
|  |   |                               | AT                                | 81785 T    | 15-11-1992                    |
|  |   |                               | AU                                | 603356 B   | 15-11-1990                    |
|  |   |                               | AU                                | 7116887 A  | 22-10-1987                    |
|  |   |                               | CA                                | 1276558 A  | 20-11-1990                    |
|  |   |                               | DE                                | 3782357 A  | 03-12-1992                    |
|  |   |                               | EP                                | 0242672 A  | 28-10-1987                    |
|  |   |                               | ES                                | 2044855 T  | 16-01-1994                    |
|  |   |                               | IE                                | 59765 B    | 23-03-1994                    |
|  |   |                               | JP                                | 2552483 B  | 13-11-1996                    |
|  |   |                               | JP                                | 62254764 A | 06-11-1987                    |
|  |   |                               | KR                                | 9503699 B  | 17-04-1995                    |